

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2000 年 12 月 14 日 (14.12.2000)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 00/75099 A1

- (51) 国際特許分類: C07C 67/343, 69/716, 253/30, 255/21 // C07M 7:00, C07B 49/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/03574
- (22) 国際出願日: 2000 年 6 月 2 日 (02.06.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願平 11/158033 1999 年 6 月 4 日 (04.06.1999) JP
特願 2000/23804 2000 年 2 月 1 日 (01.02.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 鐘淵化学工業株式会社 (KANEKA CORPORATION) [JP/JP]; 〒530-8288 大阪府大阪市北区中之島 3 丁目 2 番 4 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 西山 章 (NISHIYAMA, Akira) [JP/JP]; 〒675-0016 兵庫県加古川市野口町長砂 1289-8 Hyogo (JP). 井上 健二 (INOUE, Kenji) [JP/JP]; 〒675-0039 兵庫県加古川市加古川町粟津 82-2-501 Hyogo (JP).
- (74) 代理人: 安富康男. 外 (YASUTOMI, Yasuo et al.); 〒532-0011 大阪府大阪市淀川区西中島 5 丁目 4 番 20 号 中央ビル Osaka (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

[続葉有]

(54) Title: PROCESSES FOR THE PREPARATION OF 5-HYDROXY-3-OXOPENTANOIC ACID DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 5-ヒドロキシ-3-オキソペンタン酸誘導体の製造法

(57) Abstract: Processes by which 5-hydroxy-3-oxopentanoic acid derivatives useful as intermediates of drugs can be prepared from inexpensive and easily available raw materials under noncryogenic conditions. Specifically, a process for preparing 5-hydroxy-3-oxopentanoic acid derivatives by making lithium amide act on a mixture of an acetic acid ester and a 3-hydroxypropionic acid derivative at a temperature of -20 °C or above; and another process for preparing 5-hydroxy-3-oxopentanoic acid derivatives by treating a mixture of an acetic acid ester and a 3-hydroxypropionic acid derivative with a Grignard reagent and then making lithium amide act on the resulting mixture at a temperature of -20 °C or above.

(57) 要約:

本発明は、医薬品中間体として有用な 5-ヒドロキシ-3-オキソペンタン酸誘導体を、非超低温下、安価で入手容易な原料から製造できる方法を提供する。

すなわち、酢酸エステルと 3-ヒドロキシプロピオン酸誘導体の混合物に対し、リチウムアミドを -20 °C 以上の温度で作用させることにより、5-ヒドロキシ-3-オキソペンタン酸誘導体を製造する。または、酢酸エステルと 3-ヒドロキシプロピオン酸誘導体の混合物を、予めグリニャール試薬で処理し、引き続きリチウムアミドを -20 °C 以上の温度で作用させることにより、5-ヒドロキシ-3-オキソペンタン酸誘導体を製造する。

WO 00/75099 A1



(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

5-ヒドロキシ-3-オキソペンタン酸誘導体の製造法

技術分野

- 5 本発明は、医薬中間体、特にHMG-CoA還元酵素阻害剤中間体として有用な5-ヒドロキシ-3-オキソペンタン酸誘導体の製造法に関するものである。

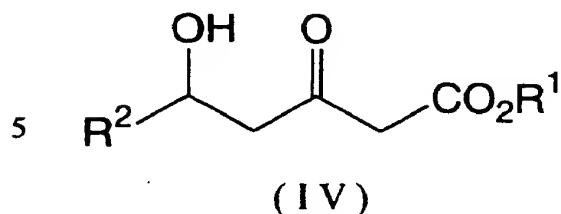
背景技術

- 従来、5-ヒドロキシ-3-オキソペンタン酸誘導体の製造法として、以下の
10 様な方法が知られている。

- (1) 3-ヒドロキシプロピオン酸とジイミダゾイルケトンから調製される3-ヒドロキシプロピオン酸イミダゾリドとマロン酸モノエステルモノマグネシウム塩をカップリングさせて製造する方法 (Synthesis, 1992, 4, 403-408)。
- 15 (2) 酢酸tert-ブチルとリチウムジイソプロピルアミドから調製されるリチウムエノラートと3-ヒドロキシプロピオン酸エステルを反応させて製造する方法 (特開平8-198832, Chem. Pharm. Bull., 1994, 42(11), 2403-2405, Tetrahedron Lett., 1993, 49(10), 1997-2010, Tetrahedron, 1990, 46(29), 7283-7288, Tetrahedron Asymmetry, 1990, 1(5), 307-310, Tetrahedron Lett., 1989, 30(38), 5115-5118, Tetrahedron Lett., 1987, 28(13), 1385-1388, Synthesis, 1985, (1), 45-48)。
- 20 (3) しかし、従来技術(1)は高価な原料を使用しており、従来技術(2)はいずれも-78℃~-40℃の超低温反応が必要であることから、これらの方法は工業的な生産を行う上で効率的な方法ではない。

発明の開示

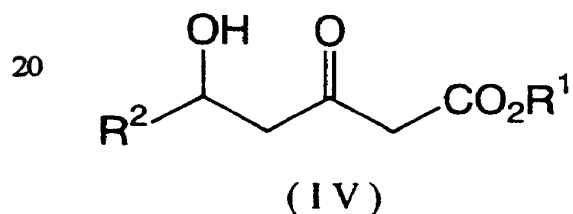
上記に鑑み、本発明の目的は、医薬中間体に有用な下記式（IV）；



（式中、 R^1 は、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表す。 R^2 は、水素、置換基を有しても良い炭素数1～12のアルキル基、置換基を有しても良い炭素数2～12のアルケニル基、置換基を有しても良い炭素数6～12のアリール基、置換基を有しても良い炭素数7～12のアラルキル基、シアノ基、カルボキシル基又はアルコキシカルボニル基のいずれかを表す。）

10 で表される5-ヒドロキシ-3-オキソペンタン酸誘導体を、超低温反応設備などの特別な設備を使わず、安価で入手容易な原料から簡便に製造できる方法を提供することにある。

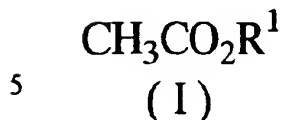
本発明者らは、上記現状に鑑み鋭意検討を行った結果、超低温反応設備などの特別な設備を使わず、安価で入手容易な原料から下記式（IV）；



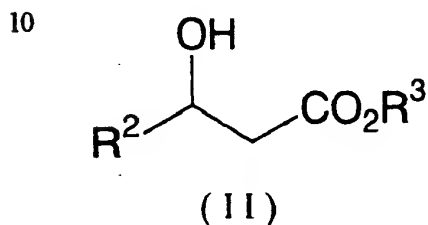
（式中、 R^1 は、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表す。 R^2 は、水素、置換基を有しても良い炭素数1～12のアルキル基、置換基を有しても良い炭素数2～12のアルケニル基、置換基を有しても良い炭素数6～12のアリール基、置換基を有しても良い炭素数7～12のアラルキル基、シアノ基、カルボキシル基又はアルコキシカルボニル基のいずれかを表す。）

で表される 5-ヒドロキシ-3-オキソペンタン酸誘導体を簡便に製造できる方法を開発するに至った。

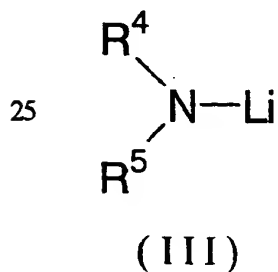
すなわち本発明は、下記式 (I) ;



(式中、 R^1 は、炭素数 1～12 のアルキル基、炭素数 6～12 のアリール基又は炭素数 7～12 のアラルキル基のいずれかを表す。) で表される酢酸エステルと下記式 (II) ;



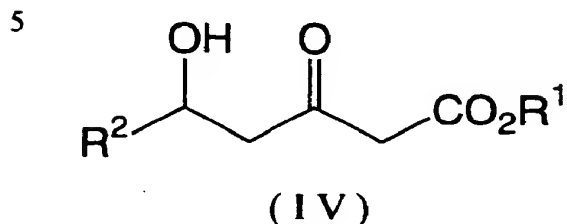
(式中、 R^2 は、水素、置換基を有しても良い炭素数 1～12 のアルキル基、置換基を有しても良い炭素数 2～12 のアルケニル基、置換基を有しても良い炭素数 6～12 のアリール基、置換基を有しても良い炭素数 7～12 のアラルキル基、シアノ基、カルボキシ基又はアルコキシカルボニル基のいずれかを表す。 R^3 は、炭素数 1～12 のアルキル基、炭素数 6～12 のアリール基又は炭素数 7～12 のアラルキル基のいずれかを表す。 R^2 と R^3 が互いに結合して環を形成していてもよい。) で表される 3-ヒドロキシプロピオン酸誘導体との混合物に対し、下記式 (III) ;



(式中、 R^4 、 R^5 は、同一又は異なって、炭素数 1～12 のアルキル基、炭素

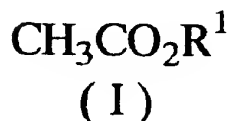
数 6 ～ 12 のアリール基、炭素数 7 ～ 12 のアラルキル基又はシリル基のいずれかを表す。) で表されるリチウムアミドを -20°C 以上の温度で作用させることを特徴とする

下記式 (IV) ;

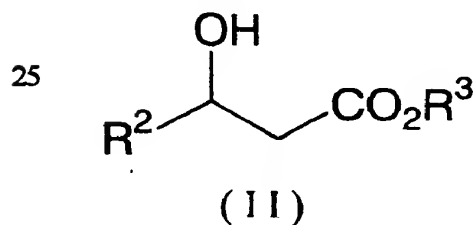


- 10 (式中、 R^1 は、炭素数 1 ～ 12 のアルキル基、炭素数 6 ～ 12 のアリール基又は炭素数 7 ～ 12 のアラルキル基のいずれかを表す。 R^2 は、水素、置換基を有しても良い炭素数 1 ～ 12 のアルキル基、置換基を有しても良い炭素数 2 ～ 12 のアルケニル基、置換基を有しても良い炭素数 6 ～ 12 のアリール基、置換基を有しても良い炭素数 7 ～ 12 のアラルキル基、シアノ基、カルボキシル基又はアルコキシカルボニル基のいずれかを表す。) で表される 5-ヒドロキシー-3-オキソペンタン酸誘導体の製造法であり、
- 15

また、下記式 (I) ;



- 20 (式中、 R^1 は、炭素数 1 ～ 12 のアルキル基、炭素数 6 ～ 12 のアリール基又は炭素数 7 ～ 12 のアラルキル基のいずれかを表す。) で表される酢酸エステルと、下記式 (II) ;



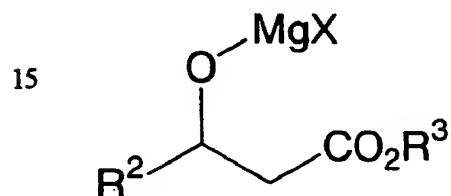
(式中、 R^2 は、水素、置換基を有しても良い炭素数 1 ～ 12 のアルキル基、置

換基を有しても良い炭素数 2 ～ 12 のアルケニル基、置換基を有しても良い炭素数 6 ～ 12 のアリール基、置換基を有しても良い炭素数 7 ～ 12 のアラルキル基、シアノ基、カルボキシ基又はアルコキシカルボニル基のいずれかを表す。R³ は、炭素数 1 ～ 12 のアルキル基、炭素数 6 ～ 12 のアリール基又は炭素数 7 ～ 12 のアラルキル基のいずれかを表す。R² と R³ が互いに結合して環を形成していてもよい。) で表される 3-ヒドロキシプロピオン酸誘導体との混合物を、下記式 (V) ;



10 (V)

(式中、R⁶は、炭素数 1 ～ 12 のアルキル基、炭素数 6 ～ 12 のアリール基又は炭素数 7 ～ 12 のアラルキル基のいずれかを表す。Xは、ハロゲン原子を表す。) で表されるグリニャール試薬で予め処理し、下記化合物 (VI) ;

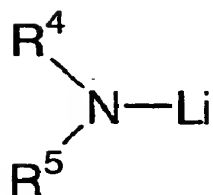


(VI)

(式中、R²は、水素、置換基を有しても良い炭素数 1 ～ 12 のアルキル基、置換基を有しても良い炭素数 2 ～ 12 のアルケニル基、置換基を有しても良い炭素数 6 ～ 12 のアリール基、置換基を有しても良い炭素数 7 ～ 12 のアラルキル基、シアノ基、カルボキシ基又はアルコキシカルボニル基のいずれかを表す。R³ は、炭素数 1 ～ 12 のアルキル基、炭素数 6 ～ 12 のアリール基又は炭素数 7 ～ 12 のアラルキル基のいずれかを表す。R² と R³ が互いに結合して環を形成していてもよい。Xは、ハロゲン原子を表す。) と上記式 (I) で表される酢酸エステルとの混合物を調製し、引き続き、下記式 (III) ;

20

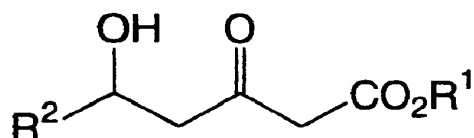
25



5 (III)

(式中、 R^4 、 R^5 は、同一又は異なって、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基、炭素数7～12のアラルキル基又はシリル基のいずれかを表す。) で表されるリチウムアミドを -20°C 以上の温度で作用させることを特徴とする

10 下記式 (IV) ;



(IV)

15 (式中、 R^1 は、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表す。 R^2 は、水素、置換基を有しても良い炭素数1～12のアルキル基、置換基を有しても良い炭素数2～12のアルケニル基、置換基を有しても良い炭素数6～12のアリール基、置換基を有しても良い炭素数7～12のアラルキル基、シアノ基、カルボキシ基又はアルコキシカルボニル基のいずれかを表す。) で表される5-ヒドロキシ-3-オキソペンタン酸誘導体の製造法である

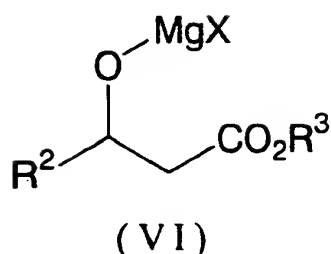
さらに本発明は、下記式 (I) ;



(I)

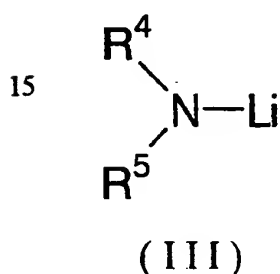
25

(式中、 R^1 は、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表す。) で表される酢酸エステルと下記化合物 (VI) ;



5

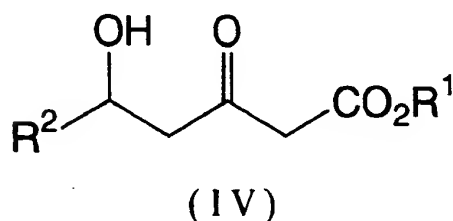
(式中、 R^2 は、水素、置換基を有しても良い炭素数1～12のアルキル基、置換基を有しても良い炭素数2～12のアルケニル基、置換基を有しても良い炭素数6～12のアリール基、置換基を有しても良い炭素数7～12のアラルキル基、シアノ基、カルボキシ基又はアルコキシカルボニル基のいずれかを表す。 R^3 は、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表す。 R^2 と R^3 が互いに結合して環を形成していてもよい。Xは、ハロゲン原子を表す。)との混合物に対し、下記式(I I I) ;



15

(式中、 R^4 、 R^5 は、同一又は異なって、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基、炭素数7～12のアラルキル基又はシリル基のいずれかを表す。)で表されるリチウムアミドを -20°C 以上の温度で作用させることを特徴とする

下記式(I V) ;



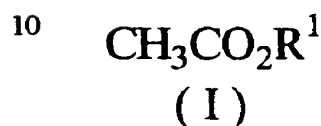
25

(式中、 R^1 は、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又

は炭素数 7 ～ 12 のアラルキル基のいずれかを表す。R²は、水素、置換基を有しても良い炭素数 1 ～ 12 のアルキル基、置換基を有しても良い炭素数 2 ～ 12 のアルケニル基、置換基を有しても良い炭素数 6 ～ 12 のアリール基、置換基を有しても良い炭素数 7 ～ 12 のアラルキル基、シアノ基、カルボキシル基又はアルコキシカルボニル基のいずれかを表す。) で表される 5-ヒドロキシ-3-オキソペンタン酸誘導体の製造法でもある。

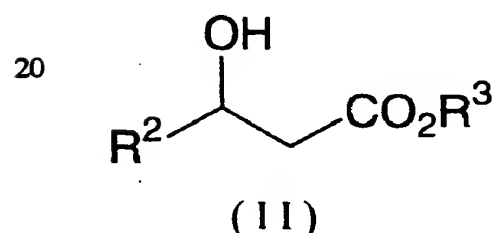
以下、本発明について詳述する。

酢酸エステルは一般式 (I) ；



で表される。ここで、R¹は、炭素数 1 ～ 12 のアルキル基、炭素数 6 ～ 12 のアリール基又は炭素数 7 ～ 12 のアラルキル基のいずれかを表し、具体的にはメチル基、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、n-オクチル基、フェニル基、ナフチル基、p-メトキシフェニル基、ベンジル基、p-ニトロベンジル基等が挙げられ、好ましくはtert-ブチル基が挙げられる。

3-ヒドロキシプロピオン酸誘導体は、一般式 (II) ；



で表される。ここで、R²は、水素、置換基を有しても良い炭素数 1 ～ 12 のアルキル基、置換基を有しても良い炭素数 2 ～ 12 のアルケニル基、置換基を有しても良い炭素数 6 ～ 12 のアリール基、置換基を有しても良い炭素数 7 ～ 12 のアラルキル基、シアノ基、カルボキシル基又はアルコキシカルボニル基のいずれかを表し、具体的にはメチル基、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、クロロメチル基、ブromoメチル基、シアノメチル基、ベンジルオキシメチル

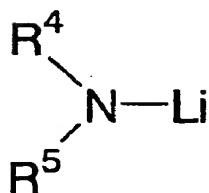
- 基、トリチルオキシメチル基、tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル基、ジメトキシメチル基、1,3-ジチアノー2-イル基、1,3-ジチオラー2-イル基、ビニル基、2-フェニルビニル基、2-フェニルエチル基、2-カーボベンジルオキシアミノエチル基、フェニル基、ナフチル基、p-メトキシ
- 5 フェニル基、ベンジル基、p-ニトロベンジル基、シアノ基、カルボキシル基、tert-ブトキシカルボニル基等が挙げられ、好ましくは、メチル基、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、クロロメチル基、シアノメチル基、ベンジルオキシメチル基、トリチルオキシメチル基、tert-ブチルジフェニルシリルオキシメチル基、ジメトキシメチル基、ビニル基、2-フェニルエチル
- 10 基、フェニル基、ナフチル基、p-メトキシフェニル基、ベンジル基、p-ニトロベンジル基等が挙げられる。より好ましくは、クロロメチル基、シアノメチル基、ベンジルオキシメチル基である。

- 上記 R^2 のアルキル基、アルケニル基、アリール基及びアラルキル基における置換基としては、例えば、ハロゲン、シアノ基、炭素数7～19のアラルキルオ
- 15 キシ基、炭素数1～12のアルコキシ基、炭素数6～12のアリール基、ニトロ基、シロキシ基、N保護アミノ基等、炭素数1～12のアルキルチオ基、炭素数6～12のアリールチオ基、炭素数7～12のアラルキルチオ基が挙げられ、置換基の数としては0～3個が挙げられる。上記 R^2 のアルコキシカルボニル基の炭素数としては、例えば、2～13が挙げられる。

- 20 また、 R^3 は炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表し、具体的にはメチル基、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、n-オクチル基、フェニル基、ナフチル基、p-メトキシフェニル基、ベンジル基、p-ニトロベンジル基等が挙げられ、好ましくはメチル基またはエチル基が挙げられる。

- 25 また、 R^2 と R^3 が互いに結合して環を形成していてもよく、具体的にはメチレン基、エチレン基、プロピレン基等が挙げられ、好ましくはメチレン基等が挙げられる。

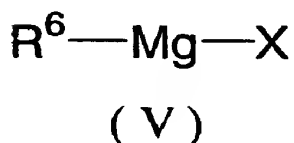
リチウムアミドは、一般式 (III) ;



(III)

で表される。ここで、 R^4 、 R^5 は、同一又は異なって、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基、炭素数7～12のアラルキル基又はシリル基のいずれかを表し、具体的にはメチル基、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、シクロヘキシル基、n-オクチル基、フェニル基、ナフチル基、p-メトキシフェニル基、ベンジル基、p-ニトロベンジル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、フェニルジメチルシリル基等が挙げられ、好ましくはイソプロピル基が挙げられる。

グリニャール (Grignard) 試薬は一般式 (V) ;



(V)

で表される。ここで、 R^6 は、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表し、具体的にはメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、tert-ブチル基、n-オクチル基、フェニル基、ナフチル基、p-メトキシフェニル基、ベンジル基、p-ニトロベンジル基等が挙げられ、好ましくはメチル基、エチル基、イソプロピル基、n-ブチル基、tert-ブチル基が挙げられ、更に好ましくはtert-ブチル基が挙げられる。Xはハロゲン原子を表し、好ましくは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子であり、更に好ましくは塩素原子である。

次に、本発明における5-ヒドロキシ-3-オキソペンタン酸誘導体の製造方法について説明する。

従来、酢酸エステル等のエノラートが関与する反応を、-20℃以上といった非超低温反応で行うと、エノラートの自己縮合が主に進行し、目的反応の変換率を著しく低下させる結果となる。しかし、本発明者らにより開発された方法では、

酢酸エノラートの自己縮合を最小限に抑制でき、目的反応を高収率で実行することが可能となった。

- すなわち本反応は、酢酸エステルと 3-ヒドロキシプロピオン酸誘導体の混合溶液に対し、リチウムアミドの溶液を滴下して行う。この酢酸エステルとしては、
- 5 特に限定されず、例えば、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸 *tert*-ブチル、酢酸フェニル、酢酸ベンジル等が挙げられ、好ましくは酢酸 *tert*-ブチルである。この酢酸エステルの使用量としては、3-ヒドロキシプロピオン酸誘導体に対し、好ましくは 1～5 倍モル量であり、さらに好ましくは 1.5～3 倍モル量である。また、3-ヒドロキシプロピオン酸誘導体としては、
- 10 特に限定されず、例えば、3-ヒドロキシプロピオン酸メチル、3-ヒドロキシブタン酸エチル、3-ヒドロキシペンタン酸エチル、4-クロロ-3-ヒドロキシブタン酸エチル、4-ブロモ-3-ヒドロキシブタン酸エチル、4-シアノ-3-ヒドロキシブタン酸エチル、4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシブタン酸エチル、4-トリチルオキシ-3-ヒドロキシブタン酸エチル、4-*tert*-
- 15 ブチルジフェニルオキシ-3-ヒドロキシブタン酸エチル、3-シアノ-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル、4,4-ジメトキシ-3-ヒドロキシブタン酸メチル、5-フェニル-3-ヒドロキシヘキサン酸エチル、5-カーボベンジルオキシアミノ-3-ヒドロキシヘキサン酸エチル、3-フェニル-3-ヒドロキシプロピオン酸フェニル、3-ナフチル-3-ヒドロキシプロピオン酸メチル、4-
- 20 -フェニル-3-ヒドロキシブタン酸ベンジル、4-*p*-ニトロフェニル-3-ヒドロキシブタン酸エチル、3-ヒドロキシブチロラクトン等が挙げられる。

- また、本発明では光学活性な 3-ヒドロキシプロピオン酸誘導体を出発原料に用いても、光学純度を低下させることなく目的化合物を製造することが出来る。従って、より好ましくは、例えば、光学活性な 3-ヒドロキシブタン酸エチル、
- 25 4-クロロ-3-ヒドロキシブタン酸エチル、4-シアノ-3-ヒドロキシブタン酸エチル、4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシブタン酸エチル、3-ヒドロキシブチロラクトン等である。

これらの光学活性 3-ヒドロキシプロピオン酸誘導体は公知の方法に従って容易に調製することができる。例えば、(3*S*)-4-クロロ-3-ヒドロキシ酪

酸エチルは国際公開公報、WO 98/35025号に記載の方法によって、(S)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチルは公表公報、特表平7-500105号に記載の方法によって、(S)-3-ヒドロキシブチロラクトンはSynthetic Communication 16巻, 183頁, 1986年に記載の方法によって、それぞれ調製することができる。

また、リチウムアミドとしては、特に限定されず、例えば、リチウムジメチルアミド、リチウムジエチルアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジtert-ブチルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウム2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジド、リチウムジフェニルアミド、リチウムジベンジルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等が挙げられ、好ましくはリチウムジイソプロピルアミドである。これらは単独で用いてもよく、2種以上併用してもよい。このリチウムアミドの使用量としては、3-ヒドロキシプロピオン酸誘導体に対し、好ましくは1~10倍モル量であり、更に好ましくは2~5倍モル量である。

また本反応は、ハロゲン化マグネシウムを共存させることにより、目的化合物の収率を向上させることが出来る。すなわち、酢酸エステルと3-ヒドロキシプロピオン酸誘導体とハロゲン化マグネシウムの混合溶液に対し、リチウムアミドの溶液を滴下して反応を行うとより効果的である。このハロゲン化マグネシウムとしては、特に限定されず、例えば、塩化マグネシウム、臭化マグネシウム、ヨウ化マグネシウム等であり、好ましくは塩化マグネシウムである。このハロゲン化マグネシウムの使用量としては、3-ヒドロキシプロピオン酸誘導体に対し、好ましくは0.5~10倍モル量であり、更に好ましくは1~5倍モル量である。

また本反応は、3-ヒドロキシプロピオン酸誘導体を予めグリニャール試薬で処理し、ハロマグネシウムアルコキシド化合物を調製した後、反応を行うことにより、目的化合物の収率をさらに向上させることが出来る。この場合、3-ヒドロキシプロピオン酸誘導体にグリニャール試薬を滴下してハロマグネシウムアルコキシド化合物を調製し、これに酢酸エステルを混合した後、リチウムアミドの溶液を滴下して反応を行う。また、グリニャール試薬での処理は酢酸エステルの存在下に行ってもよく、すなわち、酢酸エステルと3-ヒドロキシプロピオン酸

誘導体の混合溶液にグリニャール試薬を滴下し、次いでリチウムアミドの溶液を滴下して反応を行うことも可能である。ついでこのグリニャール試薬としては、特に限定されず、例えば、メチルマグネシウムブロミド、エチルマグネシウムヨ
5 *tert*-ブチルマグネシウムクロリド等が挙げられ、好ましくは *tert*-ブチルマグネシウムクロリドである。このグリニャール試薬の使用量としては、3-ヒドロキシプロピオン酸誘導体に対し、好ましくは0.5～5倍モル量であり、更に好ましくは1～2倍モル量である。

本反応に使用できる溶媒としては、例えば、非プロトン性の有機溶媒が挙げら
10 れる。上記有機溶媒として、例えばベンゼン、トルエン、*n*-ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メチル *tert*-ブチルエーテル、ジメトキシメタン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、四塩
15 化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジメチルプロピレンウレ
ア、*N*-メチルピロリドン、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極
性溶媒等が挙げられる。上記溶媒は、単独で用いてもよく、2種以上を併用して
もよい。上記溶媒においては、ベンゼン、トルエン、*n*-ヘキサン、シクロヘキ
20 サン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メチル *tert*-ブチルエーテル、ジメトキシメタン、エチレングリコール
ジメチルエーテル等のエーテル系溶媒等が好ましい。

本反応の反応温度は、好ましくは-20℃から80℃であり、更に好ましくは-10℃から40℃である。

本反応の後処理としては、反応液から生成物を取得するための一般的な後処理を行えばよい。例えば、反応終了後の反応液と、一般的な無機または有機酸、例
25 えば塩酸、硫酸、硝酸、酢酸、クエン酸等の水溶液を混合し、一般的な抽出溶媒、例えば酢酸エチル、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、ヘキサン等を用いて抽出操作を行う。得られた抽出液から、減圧加熱等の操作により反応溶媒及び抽出溶媒を留去すると、目的物が得られる。このようにして得られる目的物は、晶析精製、分別蒸留、カラムクロマトグラフィー等、一般的な手法により精

製を行い、さらに純度を高めてもよい。

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例
5 のみに限定されるものではない。

実施例 1 6-ベンジルオキシ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸 t e r t -ブチル

アルゴン雰囲気下、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.5 mol/L)
10 30 mL (45 mmol) に、攪拌下 5℃ で、ジイソプロピルアミン 5.01 g
(49.5 mmol) とテトラヒドロフラン 5 mL からなる溶液を滴下し、1 時
間攪拌、リチウムジイソプロピルアミド液を調製した。

4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシ酪酸エチル 2.38 g (10 mmol)
と酢酸 t e r t -ブチル 2.32 g (20 mmol) を 8.0 mL のテトラヒド
15 ロフランに溶解し、アルゴン雰囲気下、0~5℃ で攪拌した。この溶液に、先に
調製したリチウムジイソプロピルアミド液を 30 分かけて滴下し、さらに 5~2
0℃ で 16 時間攪拌した。

別の容器で、3 N 塩酸 35 mL、酢酸エチル 30 mL を攪拌混合し、上記の反
応液をここに注いだ。静置の後、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫
20 酸マグネシウムで乾燥して、減圧下に溶媒を留去した。

残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck 社製 Kieselgel 60、ヘキサン：酢酸エチル=4：1) にて精製し、6-ベンジルオキシ-
5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸 t e r t -ブチル 1698 mg (黄色油
状物) を収率 55% で得た。

25 ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz / ppm) ; 1.46 (9H, s),
2.75 (2H, d), 2.93 (1H, bs), 3.39 (2H, s), 3.
47 (2H, m), 4.28 (1H, m)、4.55 (2H, s), 7.29-
7.36 (5H, m)

¹³C-NMR (CDCl₃, 400 MHz / ppm) ; 27.9、46.1、5

1. 1、66. 6、73. 1、73. 3、82. 1、127. 7、127. 8、
128. 4、137. 8、166. 1、203. 0

実施例2 6-ベンジルオキシ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸tert-ブチル

アルゴン雰囲気下、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.5 mol/L) 22.9 mL (35 mmol) に、攪拌下 5℃ で、ジイソプロピルアミン 3.90 g (38.5 mmol) とテトラヒドロフラン 3 mL からなる溶液を滴下し、1 時間攪拌、リチウムジイソプロピルアミド液を調製した。

10 4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシ酪酸エチル 2.38 g (10 mmol) と酢酸tert-ブチル 2.32 g (20 mmol) を 3.0 mL のテトラヒドロフランに溶解し、アルゴン雰囲気下、0~5℃ で攪拌した。この溶液に、tert-ブチルマグネシウムクロライドのトルエン/テトラヒドロフラン (重量比 1:2.5) 混合溶液 (1.75 mol/kg) 5.7 g (10 mmol) を 15 0 分かけて滴下し、さらに 5℃ で 50 分攪拌した。ここに、先に調製したリチウムジイソプロピルアミド液を 30 分かけて滴下し、さらに 5~20℃ で 16 時間攪拌した。

別の容器で、3N塩酸 30 mL、酢酸エチル 30 mL を攪拌混合し、上記の反応液をここに注いだ。静置の後、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下に溶媒を留去した。

残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck 社製 Kieselgel 160、ヘキサン:酢酸エチル=4:1) にて精製し、6-ベンジルオキシ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸tert-ブチル 2420 mg (赤色油状物) を収率 79% で得た。

25

実施例3 (5S)-6-クロロ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸tert-ブチル

アルゴン雰囲気下、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6 mol/L) 15 mL (24 mmol) に、攪拌下 5℃ で、ジイソプロピルアミン 2.67 g

(26.4 mmol) とテトラヒドロフラン 5 mL からなる溶液を滴下し、1 時間攪拌、リチウムジイソプロピルアミド液を調製した。

(3S) - 4 - クロロ - 3 - ヒドロキシ酪酸エチル 1.0 g (6.0 mmol) と酢酸 *tert* - ブチル 2.78 g (24 mmol) を 5.0 mL のテトラヒドロフランに溶解し、アルゴン雰囲気下、0 ~ 5 °C で攪拌した。この溶液に、先に調製したリチウムジイソプロピルアミド液を 20 分かけて滴下し、さらに 5 ~ 20 °C で 16 時間攪拌した。

別の容器で、濃塩酸 6.31 g、水 20 g、酢酸エチル 20 mL を攪拌混合し、上記の反応液をここに注いだ。静置の後、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、10 無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下に溶媒を留去した。

残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck 社製 Kieselgel 160、ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) にて精製し、(5S) - 6 - クロロ - 5 - ヒドロキシ - 3 - オキソヘキサン酸 *tert* - ブチル 86 mg (無色油状物) を収率 6 % で得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz / ppm) ; 1.48 (9H, s), 2.84 (1H, dd), 2.91 (1H, dd), 3.05 (1H, bs), 3.41 (2H, s), 3.55 - 3.64 (2H, m), 4.28 - 4.36 (1H, m)

20 実施例 4 (5S) - 6 - クロロ - 5 - ヒドロキシ - 3 - オキソヘキサン酸 *tert* - ブチル

アルゴン雰囲気下、*n* - ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6 mol / L) 56.3 mL (90 mmol) に、攪拌下 5 °C で、ジイソプロピルアミン 10.0 g (99 mmol) とテトラヒドロフラン 20 mL からなる溶液を滴下し、1 25 時間攪拌、リチウムジイソプロピルアミド液を調製した。

(3S) - 4 - クロロ - 3 - ヒドロキシ酪酸エチル 3.0 g (18.0 mmol) と酢酸 *tert* - ブチル 5.22 g (45 mmol) と塩化マグネシウム 6.86 g (72 mmol) を 10.0 mL のテトラヒドロフランに懸濁し、アルゴン雰囲気下、0 ~ 5 °C で攪拌した。この溶液に、先に調製したリチウムジイソブ

ロピルアミド液を1時間かけて滴下し、さらに25℃で3時間攪拌した。

別の容器で、濃塩酸21.7g、水30g、酢酸エチル30mlを攪拌混合し、上記の反応液をここに注いだ。静置の後、有機層を分離し、水で2回洗浄後、減圧下で溶媒を留去し、(5S)-6-クロロ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸tert-ブチルを含む赤色の油状物を5.62g得た。

この油状物を、高速液体クロマトグラフィー（カラム：ナカライテスク社製コスモシール5CN-R（4.6mm×250mm）、溶離液：水／アセトニトリル＝9／1、流速：1.0ml/min、検出：210nm、カラム温度：40℃、）で分析した結果、反応収率は65%であった。

10

実施例5 (5S)-6-クロロ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸tert-ブチル

アルゴン雰囲気下n-ブチルリチウムのヘキサン溶液（1.6mol/L）150mL（240mmol）に、攪拌下5℃で、ジイソプロピルアミン26.71g（264mmol）とテトラヒドロフラン18.8gからなる溶液を滴下し、リチウムジイソプロピルアミド液を調製した。

(3S)-4-クロロ-3-ヒドロキシ酪酸エチル12.5g（75mmol）と酢酸tert-ブチル17.4g（150mmol）を20mlのテトラヒドロフランに溶解し、アルゴン雰囲気下、0～5℃で攪拌した。この溶液に、tert-ブチルマグネシウムクロライドのトルエン／テトラヒドロフラン（重量比1：2.5）混合溶液（1.8mol/kg）42.9g（75mmol）を30分かけて滴下し、さらに5℃で30分攪拌した。ここに、先に調製したリチウムジイソプロピルアミド液を3時間かけて滴下し、さらに5℃で16時間攪拌した。

別の容器で、濃塩酸60.38g、水31.3g、酢酸エチル50mlを攪拌混合し、上記の反応液をここに注いだ。静置の後、有機層を分離し、水で2回洗浄後、減圧下に溶媒を留去し、(5S)-6-クロロ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸tert-ブチルを含む赤色の油状物を22.0g得た。

このものの反応収率を実施例3に記載の方法により分析したところ、78%で

あった。

実施例6 (5S)-6-シアノ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸tert-ブチル

- 5 アルゴン雰囲気下、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.5 mol/L) 30 mL (45 mmol) に、攪拌下5℃で、ジイソプロピルアミン5.01 g (49.5 mmol) とテトラヒドロフラン5 mL からの溶液を滴下し、1時間攪拌、リチウムジイソプロピルアミド液を調製した。

- 10 (3S)-4-シアノ-3-ヒドロキシ酪酸エチル1.57 g (10 mmol) と酢酸tert-ブチル2.32 g (20 mmol) を8.0 mL のテトラヒドロフランに溶解し、アルゴン雰囲気下、0~5℃で攪拌した。この溶液に、先に調製したリチウムジイソプロピルアミド液を30分かけて滴下し、さらに5~20℃で16時間攪拌した。

- 15 別の容器で、3N塩酸35 mL、酢酸エチル30 mL を攪拌混合し、上記の反応液をここに注いだ。静置の後、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下に溶媒を留去した。

- 20 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck社製Kieselgel 60、ヘキサン：酢酸エチル=3：1) にて精製し、(5S)-6-シアノ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸tert-ブチル586 mg (赤色油状物) を収率26%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz / ppm) ; 1.48 (9H, s), 2.61 (2H, m), 2.90 (2H, m), 3.42 (3H, s), 4.41 (1H, m)

- 25 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz / ppm) ; 25.0、28.0、48.0、50.9、63.6、82.8、117.0、166.0、202.8

実施例7 (5S)-6-シアノ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸tert-ブチル

アルゴン雰囲気下n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.5 mol/L) 3

0 mL (45 mmol) に、攪拌下 5℃ で、ジイソプロピルアミン 5.01 g (49.5 mmol) とテトラヒドロフラン 5 mL からなる溶液を滴下し、1 時間攪拌、リチウムジイソプロピルアミド液を調製した。

(3S) - 4 - シアノ - 3 - ヒドロキシ酪酸エチル 1.57 g (10 mmol) と酢酸 tert - ブチル 2.32 g (20 mmol) と塩化マグネシウム 2.86 g (30 mmol) を 8.0 mL のテトラヒドロフランに懸濁し、アルゴン雰囲気下、0 ~ 5℃ で攪拌した。この溶液に、先に調製したリチウムジイソプロピルアミド液を 30 分かけて滴下し、さらに 5 ~ 20℃ で 16 時間攪拌した。

別の容器で、3N 塩酸 35 mL、酢酸エチル 30 mL を攪拌混合し、上記の反応液をここに注いだ。静置の後、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下に溶媒を留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck 社製 Kieselgel 60、ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) にて精製し、(5S) - 6 - シアノ - 5 - ヒドロキシ - 3 - オキソヘキサン酸 tert - ブチル 1041 mg (赤色油状物) を収率 46% で得た。

実施例 8 (5S) - 6 - シアノ - 5 - ヒドロキシ - 3 - オキソヘキサン酸 tert - ブチル

アルゴン雰囲気下、n - ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.5 mol/L) 22.9 mL (35 mmol) に、攪拌下 5℃ で、ジイソプロピルアミン 3.90 g (38.5 mmol) とテトラヒドロフラン 3 mL からなる溶液を滴下し、1 時間攪拌、リチウムジイソプロピルアミド液を調製した。

(3S) - 4 - シアノ - 3 - ヒドロキシ酪酸エチル 1.57 g (10 mmol) と酢酸 tert - ブチル 2.32 g (20 mmol) を 3.0 mL のテトラヒドロフランに溶解し、アルゴン雰囲気下、0 ~ 5℃ で攪拌した。この溶液に、tert - ブチルマグネシウムクロライドのトルエン / テトラヒドロフラン (重量比 1 : 2.5) 混合溶液 (1.75 mol/kg) 5.7 g (10 mmol) を 10 分かけて滴下し、さらに 5℃ で 50 分攪拌した。ここに、先に調製したリチウムジイソプロピルアミド液を 30 分かけて滴下し、さらに 5 ~ 20℃ で 16 時

間撈拌した。

別の容器で、3 N塩酸30 mL、酢酸エチル30 mLを撈拌混合し、上記の反応液をここに注いだ。静置の後、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下に溶媒を留去した。

- 5 残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck社製Kieselgel 160、ヘキサン：酢酸エチル=3：1) にて精製し、(5S)-6-シアノ-5-ヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸tert-ブチル1302 mg (赤色油状物) を収率57%で得た。

10 実施例9 (5S)-5, 6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸tert-ブチル

- アルゴン雰囲気下、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.5 mol/L) 30 mL (45 mmol) に、撈拌下5℃で、ジイソプロピルアミン5.01 g (49.5 mmol) とテトラヒドロフラン5 mLからなる溶液を滴下し、1時間撈拌、リチウムジイソプロピルアミド液を調製した。

- 15 (3S)-3-ヒドロキシブチロラクトン1.02 g (10 mmol) と酢酸tert-ブチル2.32 g (20 mmol) を8.0 mLのテトラヒドロフランに溶解し、アルゴン雰囲気下、0~5℃で撈拌した。この溶液に、先に調製したリチウムジイソプロピルアミド液を30分かけて滴下し、さらに5~20℃で16時間撈拌した。

別の容器で、3 N塩酸35 mL、酢酸エチル30 mLを撈拌混合し、上記の反応液をここに注いだ。静置の後、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下に溶媒を留去した。

- 25 残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck社製Kieselgel 160、ヘキサン：酢酸エチル=2：1) にて精製し、(5S)-5, 6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸tert-ブチル124 mg (黄色油状物) を収率6%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz / ppm) ; 1.48 (9H, s), 2.668-2.83 (2H, m), 3.0-3.8 (2H, bs), 3.42

(2H, s), 4.02–4.17 (2H, m), 4.40 (1H, m)

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 400MHz/ppm); 27.8, 45.7, 51.0, 65.6, 68.0, 82.3, 166.4, 203.4

5 実施例10 (5S)-5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸tert-ブチル

アルゴン雰囲気下、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.5mol/L) 22.9mL (35mmol) に、攪拌下5℃で、ジイソプロピルアミン3.90g (38.5mmol) とテトラヒドロフラン3mLからなる溶液を滴下し、

10 1時間攪拌、リチウムジイソプロピルアミド液を調製した。

(3S)-3-ヒドロキシブチロラクトン1.02g (10mmol) と酢酸tert-ブチル2.32g (20mmol) を3.0mLのテトラヒドロフランに溶解し、アルゴン雰囲気下、0~5℃で攪拌した。この溶液に、tert-ブチルマグネシウムクロライドのトルエン/テトラヒドロフラン (重量比1:2.15) 混合溶液 (1.75mol/kg) 5.7g (10mmol) を10分かけて滴下し、さらに5℃で50分攪拌した。ここに、先に調製したリチウムジイソプロピルアミド液を30分かけて滴下し、さらに5~20℃で16時間攪拌した。

別の容器で、3N塩酸30mL、酢酸エチル30mLを攪拌混合し、上記の反応液をここに注いだ。静置の後、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下に溶媒を留去した。

残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck社製Kieselgel 160、ヘキサン:酢酸エチル=2:1) にて精製し、(5S)-5,6-ジヒドロキシ-3-オキソヘキサン酸tert-ブチル980mg (赤色油状物) を収率48%で得た。

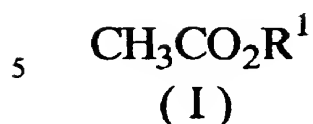
25

産業上の利用可能性

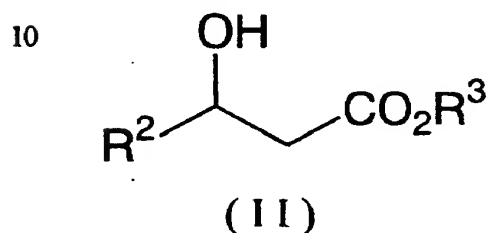
本発明は、上述の構成よりなるもので、医薬中間体、特にHMG-CoA還元酵素阻害剤中間体として有用な5-ヒドロキシ-3-オキソペンタン酸誘導体を、非超低温下、安価で入手容易な原料から製造することができる。

請求の範囲

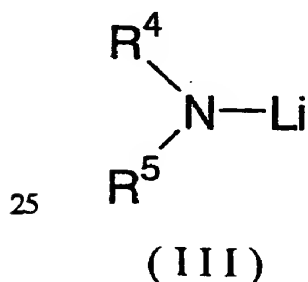
1. 下記式 (I) ;



(式中、 R^1 は、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表す。) で表される酢酸エステルと下記式 (II) ;



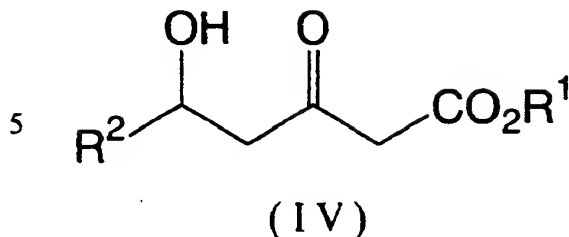
(式中、 R^2 は、水素、置換基を有しても良い炭素数1～12のアルキル基、置換基を有しても良い炭素数2～12のアルケニル基、置換基を有しても良い炭素数6～12のアリール基、置換基を有しても良い炭素数7～12のアラルキル基、シアノ基、カルボキシ基又はアルコキシカルボニル基のいずれかを表す。 R^3 は、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表す。 R^2 と R^3 が互いに結合して環を形成していてもよい。) で表される3-ヒドロキシプロピオン酸誘導体との混合物に対し、下記式 (III) ;



(式中、 R^4 、 R^5 は、同一又は異なって、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基、炭素数7～12のアラルキル基又はシリル基のいずれかを表す。) で表されるリチウムアミドを-20℃以上の温度で作用させること

を特徴とする

下記式 (IV) ;



(式中、 R^1 は、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表す。 R^2 は、水素、置換基を有しても良い炭素数1～12のアルキル基、置換基を有しても良い炭素数2～12のアルケニル基、置換基を有しても良い炭素数6～12のアリール基、置換基を有しても良い炭素数7～12のアラルキル基、シアノ基、カルボキシル基又はアルコキシカルボニル基のいずれかを表す。) で表される5-ヒドロキシ-3-オキソペンタン酸誘導体の製造法。

15

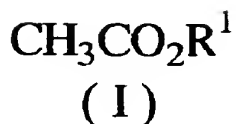
2. リチウムアミドにおいて、 R^4 と R^5 がイソプロピル基である請求項1記載の製造法。

3. 酢酸エステルにおいて、 R^1 がtert-ブチル基である請求項1又は2
20 に記載の製造法。

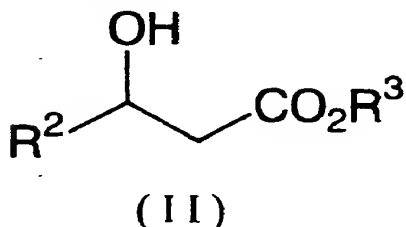
4. リチウムアミドを作用させる際に、ハロゲン化マグネシウムを添加する請求項1、2又は3に記載の製造法。

25 5. ハロゲン化マグネシウムとして、塩化マグネシウムを使用する請求項4に記載の製造法。

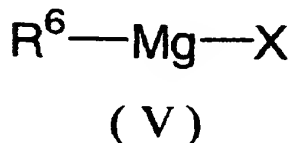
6. 下記式 (I) ;



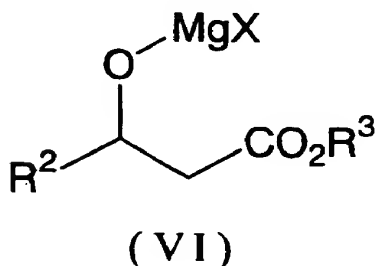
(式中、 R^1 は、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表す。) で表される酢酸エステルと下記式 (I I) ;



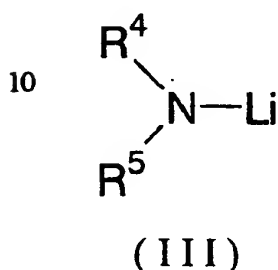
(式中、 R^2 は、水素、置換基を有しても良い炭素数1～12のアルキル基、置換基を有しても良い炭素数2～12のアルケニル基、置換基を有しても良い炭素数6～12のアリール基、置換基を有しても良い炭素数7～12のアラルキル基、シアノ基、カルボキシ基又はアルコキシカルボニル基のいずれかを表す。 R^3 は、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表す。 R^2 と R^3 が互いに結合して環を形成していてもよい。) で表される3-ヒドロキシプロピオン酸誘導体との混合物を、下記式 (V) ;



(式中、 R^6 は、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表す。 X は、ハロゲン原子を表す。) で表されるグリニャール試薬で予め処理し、下記化合物 (V I) ;

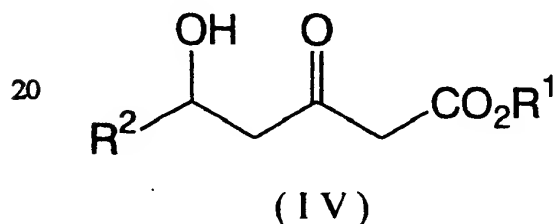


(式中、 R^2 は、水素、置換基を有しても良い炭素数1～12のアルキル基、置換基を有しても良い炭素数2～12のアルケニル基、置換基を有しても良い炭素数6～12のアリール基、置換基を有しても良い炭素数7～12のアラルキル基、シアノ基、カルボキシル基又はアルコキシカルボニル基のいずれかを表す。 R^3 は、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表す。 R^2 と R^3 が互いに結合して環を形成していてもよい。Xは、ハロゲン原子を表す。)と上記式(I)で表される酢酸エステルとの混合物を調製し、引き続き、下記式(III) ;



(式中、 R^4 、 R^5 は、同一又は異なって、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基、炭素数7～12のアラルキル基又はシリル基のいずれかを表す。)で表されるリチウムアミドを -20°C 以上の温度で作用させることを特徴とする

下記式(IV) ;



(式中、 R^1 は、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表す。 R^2 は、水素、置換基を有しても良い炭素数1～12のアルキル基、置換基を有しても良い炭素数2～12のアルケニル基、置換基を有しても良い炭素数6～12のアリール基、置換基を有しても良い炭素数7～12のアラルキル基、シアノ基、カルボキシル基又はアルコキシカルボニル基のいずれかを表す。)で表される5-ヒドロキシ-3-オキソペンタン酸誘導体の製造法。

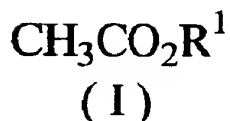
7. リチウムアミドにおいて、 R^4 と R^5 がイソプロピル基である請求項6記載の製造法。

5 8. 酢酸エステルにおいて、 R^1 がtert-ブチル基である請求項6又は7に記載の製造法。

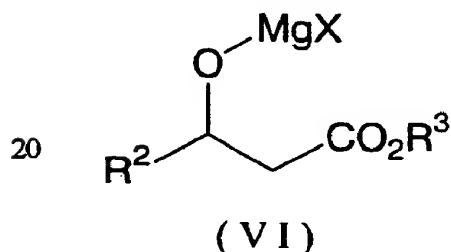
9. グリニャール試薬において、 R^6 がtert-ブチル基、Xが塩素原子である請求項6、7又は8に記載の製造法。

10

10. 下記式(I)；

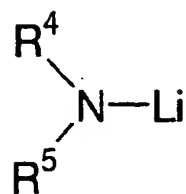


15 (式中、 R^1 は、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表す。)で表される酢酸エステルと下記化合物(VI)；



(式中、 R^2 は、水素、置換基を有しても良い炭素数1～12のアルキル基、置換基を有しても良い炭素数2～12のアルケニル基、置換基を有しても良い炭素
25 数6～12のアリール基、置換基を有しても良い炭素数7～12のアラルキル基、シアノ基、カルボキシ基又はアルコキシカルボニル基のいずれかを表す。 R^3 は、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表す。 R^2 と R^3 が互いに結合して環を形成していてもよい。Xは、ハロゲン原子を表す。)との混合物に対し、下記式(II

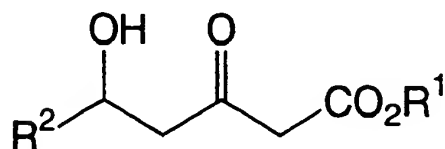
I) ;



(III)

(式中、 R^4 、 R^5 は、同一又は異なって、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基、炭素数7～12のアラルキル基又はシリル基のいずれかを表す。) で表されるリチウムアミドを -20°C 以上の温度で作用させることを特徴とする

下記式(IV) ;



(IV)

(式中、 R^1 は、炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～12のアリール基又は炭素数7～12のアラルキル基のいずれかを表す。 R^2 は、水素、置換基を有しても良い炭素数1～12のアルキル基、置換基を有しても良い炭素数2～12のアルケニル基、置換基を有しても良い炭素数6～12のアリール基、置換基を有しても良い炭素数7～12のアラルキル基、シアノ基、カルボキシ基又はアルコキシカルボニル基のいずれかを表す。) で表される5-ヒドロキシ-3-オキソペンタン酸誘導体の製造法。

11. リチウムアミドにおいて、 R^4 と R^5 がイソプロピル基である請求項10記載の製造法。

12. 酢酸エステルにおいて、 R^1 がtert-ブチル基である請求項10又は11に記載の製造法。

13. 化合物(VI)において、Xが塩素原子である請求項10、11又は12記載の製造法。

14. R^3 がメチル基又はエチル基である請求項1から13に記載の製造法。

5

15. R^2 がクロロメチル基、シアノメチル基又はベンジルオキシメチル基である請求項1から14に記載の製造法。

16. R^2 と R^3 が互いに結合してメチレン基である請求項1から13に記載
10 の製造法。

17. 化合物(II)又は(VI)が光学活性である請求項1から16に記載の製造法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/03574

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07C67/343, C07C69/716, C07C253/30
C07C255/21 // C07M7:00, C07B49/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07C67/343, C07C69/716, C07C253/30
C07C255/21, C07M7:00, C07B49/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REG (STN)
CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NAKATA Tadashi et al., 'SYNTHETIC STUDY OF MARINE MACROLIDE	1-3, 14, 17
A	SWINHOLIDE A STEREOCONTROLLED SYNTHESIS OF THE C11-C32 SEGME-NT', Chem.Pharm.Bull. 1994, Vol.42, No.11, pp.2403-2405	4-13, 15, 16
A	JP, 4-173767, A (Kanegafuchi Chem. Ind. Co., Ltd.), 22 June, 1992 (22.06.92) (Family: none)	1-16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing
date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means
"P" document published prior to the international filing date but later
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or
priority date and not in conflict with the application but cited to
understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive
step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such
combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
08 September, 2000 (08.09.00)

Date of mailing of the international search report
19 September, 2000 (19.09.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

This Page Blank (uspto)

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP00/03574

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. C07C67/343, C07C69/716, C07C253/30 C07C255/21 // C07M7:00, C07B49/00		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. C07C67/343, C07C69/716, C07C253/30 C07C255/21, C07M7:00, C07B49/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に利用した用語) REG (STN) CAPLUS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	NAKATA Tadashi et al., 'SYNTHETIC STUDY OF MARINE MACROLIDE SWINHOLIDE A STEREOCONTROLLED SYNTHESIS OF THE C11-C32 SEGM E-NT', Chem. Pharm. Bull. 1994, Vol. 42, No. 11, p2403-2405	1-3, 14, 17 4-13, 15, 16
A	JP, 4-173767, A (鐘淵化学工業株式会社), 22. 6月. 1992 (22. 06. 92) (ファミリーなし)	1-16
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 08. 09. 00		国際調査報告の発送日 19.09.00
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 穴吹 智子 印 電話番号 03-3581-1101 内線 3443

This Page Blank (uspto)